Daftar isi

Prakata

Standar ini disusun dengan mengadopsi secara identik melalui metode terjemahan dari ISO 11137-1:2006 (E), *Sterilization of health care products - Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.*

Standar ini dirumuskan oleh Komite Teknis 11-05, Peralatan Kesehatan berbasis IPTEK Nuklir, dengan Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) sebagai instansi teknis, melalui forum konsensus yang telah diselenggarakan pada tanggal 14 Oktober 2014 di Tangerang Selatan dan dihadiri oleh para pemangku kepentingan (*stakeholder*) terkait yaitu perwakilan dari produsen, konsumen, pakar, dan pemerintah.

Standar ini menentukan persyaratan untuk pengembangan, validasi dan kendali rutin pada proses sterilisasi radiasi alat medis.

Apabila pengguna menemukan keraguan dalam standar ini maka disarankan untuk melihat standar aslinya yaitu ISO 11137-1:2006 (E) dan/atau dokumen terkait lain yang menyertainya.

Pendahuluan

Alat medis steril adalah alat medis yang bebas dari mikroorganisme hidup. Standar Internasional, yang menentukan persyaratan untuk validasi dan kendali rutin proses sterilisasi, jika diperlukan pemasokan alat medis steril, mensyaratkan bahwa kontaminasi mikrobiologi yang secara tidak sengaja dari alat medis sebelum sterilisasi diminimalkan. Meski begitu, alat medis yang diproduksi di bawah kondisi standar pabrikasi sesuai dengan persyaratan sistem manajemen mutu (lihat, misalnya, ISO 13485) mungkin, sebelum sterilisasi, terdapat mikroorganisme pada alat tersebut, meskipun dalam jumlah yang rendah. Alat medis yang demikian adalah tidak steril. Tujuan sterilisasi adalah untuk menonaktifkan kontaminan mikrobiologi dan dengan demikian mengubah perangkat medis tidak steril menjadi steril.

Kinetika pelumpuhan biakan mikroorganisme murni secara fisik dan / atau bahan kimia yang digunakan untuk mensterilkan peralatan medis umumnya dapat digambarkan oleh hubungan eksponensial antara jumlah mikroorganisme hidup dan tingkat perlakuan dengan agen sterilisasi; ini berarti bahwa selalu ada kemungkinan mikroorganisme dapat bertahan hidup terlepas dari tingkat perlakuan yang diterapkan.

Untuk perlakuan yang diberikan, probabilitas kelangsungan hidup ditentukan oleh jumlah dan ketahanan mikroorganisme dan oleh lingkungan tempat organisme berada selama perlakuan. Hal ini berarti bahwa sterilitas setiap alat medis pada suatu populasi yang mengalami proses sterilisasi tidak dapat dijamin dan sterilitas populasi yang diproses dinyatakan dalam bentuk probabilitas mikroorganisme hidup pada alat medis.

Standar ini menjelaskan persyaratan yang jika dipenuhi akan memberikan proses sterilisasi radiasi untuk mensterilkan alat medis, yang memiliki aktivitas *microbicidal* yang sesuai. Selain itu, kesesuaian dengan persyaratan memastikan bahwa kegiatan ini adalah handal dan dapat diulang sehingga prediksi dapat dibuat, dengan keyakinan yang wajar, bahwa probabilitas adanya mikroorganisme hidup pada produk setelah sterilisasi adalah dalam tingkat rendah. Spesifikasi probabilitas ini adalah persoalan bagi pihak berwenang dan dapat bervariasi dari satu negara ke negara lain (lihat, sebagai contoh EN 556-1 dan ANSI/AAMI ST67).

Persyaratan umum sistem manajemen mutu untuk desain dan pengembangan, produksi, instalasi dan servis diberikan dalam ISO 9001 dan persyaratan khusus untuk sistem manajemen mutu untuk produksi alat medis diberikan dalam ISO 13485. Standar untuk sistem manajemen mutu mengakui bahwa, untuk proses tertentu yang digunakan dalam pabrikasi, efektivitas proses tidak dapat sepenuhnya diverifikasi dengan pemeriksaan yang dilanjutkan pengujian produk. Sterilisasi adalah contoh dari proses tersebut. Untuk alasan ini, proses sterilisasi divalidasi untuk digunakan, kinerja proses sterilisasi dipantau secara rutin dan peralatan dipelihara.

Paparan terhadap proses sterilisasi yang dikendalikan dan divalidasi secara tepat bukan satu-satunya faktor yang terkait dengan pemberian jaminan yang dapat diandalkan bahwa

produk steril dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. Karena itu perhatian diberikan kepada sejumlah pertimbangan termasuk:

a) status mikrobiologis bahan baku dan / atau komponen yang masuk;
b) validasi dan kendali rutin setiap prosedur pembersihan dan desinfeksi yang digunakan pada produk;
c) pengendalian lingkungan tempat produk tersebut diproduksi, dirakit dan dikemas;
d) kendali peralatan dan pemrosesan;
e) pengendalian personil dan kebersihannya;
f) cara dan bahan pengemasan produk;
g) kondisi tempat produk disimpan.

Standar ini menjelaskan persyaratan untuk memastikan bahwa kegiatan yang berhubungan dengan proses sterilisasi radiasi dilakukan dengan benar. Kegiatan ini dijelaskan dalam program kerja terdokumentasi yang dirancang untuk menunjukkan bahwa proses radiasi secara konsisten akan menghasilkan produk steril pada perlakuan dengan dosis yang diberikan dalam batas-batas yang telah ditentukan.

Persyaratan tersebut merupakan bagian normatif untuk memenuhi ketentuan dalam Standar ini. Panduan yang diberikan dalam lampiran informatif tidak normatif dan tidak diberikan sebagai checklist untuk auditor. Paduan tersebut memberikan penjelasan dan metode yang dianggap sebagai cara yang cocok untuk memenuhi persyaratan. Metode selain yang diberikan dalam paduan tersebut dapat digunakan, jika metode tersebut efektif dalam mencapai kesesuaian dengan persyaratan Standar ini.

Pengembangan, validasi dan kendali rutin proses sterilisasi terdiri dari sejumlah kegiatan diskrit tapi saling terkait; misalnya kalibrasi, pemeliharaan, definisi produk, definisi proses, kualifikasi instalasi, kualifikasi operasional dan kualifikasi kinerja. Walaupun kegiatan yang dibutuhkan oleh Standar ini telah dikelompokkan bersama-sama dan disajikan dalam urutan tertentu, Standar ini tidak mengharuskan kegiatan dilakukan dalam urutan yang disajikan. Kegiatan yang dibutuhkan tidak harus berurutan, sebab program pengembangan dan validasi mungkin dilakukan berulang. Ada kemungkinan bahwa melakukan kegiatan yang berbeda akan melibatkan sejumlah individu dan/atau organisasi yang terpisah, masing-masing yang melakukan satu atau lebih dari kegiatan ini. Standar ini tidak menentukan individu atau organisasi tertentu untuk melaksanakan kegiatan.

Sterilisasi produk kesehatan – Radiasi – Bagian 1: Persyaratan untuk pengembangan, validasi dan kendali rutin proses sterilisasi alat medis

1 Ruang lingkup

1.1 Standar ini menentukan persyaratan untuk pengembangan, validasi dan kendali rutin pada proses sterilisasi radiasi alat medis .

CATATAN Walaupun ruang lingkup Standar ini terbatas pada alat medis, persyaratan dan pedoman ini juga dapat diterapkan pada produk dan peralatan lain.

Standar ini mencakup proses radiasi dengan iradiator yang menggunakan,

a) radionuklida ^{60}Co atau ^{137} Cs,
b) berkas dari generator elektron, atau
c) berkas dari generator Sinar-X.

1.2 Standar ini tidak menentukan persyaratan untuk pengembangan, validasi dan kendali rutin pada proses untuk pelumpuhan aktifitas *spongiform encephalopathies* seperti *scrapie*, *bovine spongiform encephalopathy* dan penyakit *Creutzfeld-Jakob*. Rekomendasi khusus telah dihasilkan di Negara-negara tertentu untuk pengolahan bahan yang berpotensi terkontaminasi dengan bahan-bahan tersebut.

CATATAN Lihat, misalnya, ISO 22442-1, ISO 22442-2 dan ISO 22442-3.

1.2.1 Standar ini tidak merinci persyaratan khusus untuk menentukan bahwa suatu alat medis telah steril.

CATATAN Harap diperhatikan persyaratan regional dan nasional untuk memastikan alat medis "steril". Lihat, misalnya, EN 556-1 atau ANSI/AAMI ST 67.

1.2.2 Standar ini tidak menentukan sistem manajemen mutu untuk pengendalian dari semua tahap produksi alat medis.

CATATAN Standar ini tidak mensyaratkan penerapan sistem manajemen mutu lengkap selama manufaktur, tetapi elemen-elemen sistem manajemen mutu yang minimum dibutuhkan untuk kendali proses sterilisasi yang diacu secara normatif pada tempat yang sesuai dalam teks (lihat, secara khusus, Butir 4). Perhatikan standar untuk sistem manajemen mutu (lihat ISO 13485) yang mengendalikan semua tahap produksi alat medis, termasuk proses sterilisasi. Peraturan regional dan nasional untuk pengawasan alat medis dapat mensyaratkan implementasi sistem manajemen mutu lengkap dan penilaian sistem tersebut oleh pihak ketiga.

1.2.3 Standar ini tidak mensyaratkan indikator biologi untuk digunakan dalam validasi atau pemantauan sterilisasi dengan iradiasi, dan tidak mensyaratkan uji pharmakopoeial untuk sterilitas yang dilakukan untuk pelepasan produk.

1.2.4 Standar ini tidak menentukan persyaratan untuk keselamatan pekerja terkait dengan desain dan operasi fasilitas iradiasi.

CATATAN Harap diperhatikan pada beberapa negara adanya regulasi yang mengatur persyaratan keselamatan untuk keselamatan pekerja radiasi.

1.2.5 Standar ini tidak menentukan persyaratan untuk sterilisasi alat bekas atau alat yang diproses ulang.

2 Acuan normatif

Dokumen acuan berikut diperlukan untuk aplikasi dokumen ini. Untuk acuan bertanggal, hanya edisi yang tercantum yang digunakan. Untuk acuan tidak bertanggal, edisi terkini dari dokumen yang diacu yang digunakan (termasuk setiap amandemen).

ISO 10012-1, *Quality assurance requirements for measuring equipment — Part 1: Metrological confirmation system for measuring equipment*

ISO 11137-2:2006, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose*

ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products*

ISO 11737-2, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the validation of a sterilization process*

ISO 13485:2003, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

3 Istilah dan definisi

Untuk tujuan dokumen ini, istilah dan definisi berikut berlaku.

3.1
dosis serap
dosis
kuantitas energi radiasi pengion yang diberikan per satuan massa dari bahan tertentu

CATATAN 1 Satuan dosis serap dalam gray (Gy) dengan 1 Gy setara dengan absopsi 1 J/kg.

CATATAN 2 Untuk tujuan Standar ini, istilah dosis diartikan sebagai “dosis serap”.

3.2
bioburden
populasi mikroorganisme yang mampu bertahan hidup pada produk dan/atau sistem pengemasan
[ISO/TS 11139:2006]

3.3
indikator biologi
sistem uji yang berisi mikroorganisme hidup yang memberikan resistansi tertentu terhadap proses sterilisasi tertentu
[ISO/TS 11139:2006]

3.4
kalibrasi
serangkaian operasi yang menetapkan, dalam kondisi tertentu, hubungan antara nilai suatu besaran yang diindikasikan oleh instrumen atau sistem pengukuran, atau nilai yang diwakili oleh pengukuran bahan atau oleh acuan dengan nilai-nilai yang dinyatakan oleh standar
[VIM:1993, definition 6.11]

3.5
kendali perubahan
penilaian dan penentuan kesesuaian usulan perubahan terhadap produk atau prosedur
[ISO/TS 11139:2006]

3.6
koreksi
tindakan menghilangkan ketidaksesuaian yang ditemukan

CATATAN Koreksi dapat dilakukan dalam hubungannya dengan tindakan korektif (3.7).
[ISO 9000:2005]

3.7
tindakan korektif
tindakan menghilangkan penyebab ketidaksesuaian yang ditemukan atau situasi lain yang tidak diinginkan

CATATAN 1 Mungkin terdapat lebih dari satu penyebab ketidaksesuaian

3.8
nilai D
nilai D_{10}
waktu atau dosis radiasi yang diperlukan untuk mencapai pelumpuhan 90% dari populasi mikroorganisme uji pada kondisi yang ditetapkan

CATATAN Untuk tujuan Standar ini, nilai D mengacu ke dosis radiasi yang diperlukan untuk mencapai pengurangan sebesar 90%.
[ISO/TS 11139:2006]

CATATAN 2 Tindakan korektif dilakukan untuk mencegah terulangnya ketidaksesuaian sedangkan “tindakan pencegahan” (3.24) mencegah terjadinya ketidaksesuaian.

CATATAN 3 Terdapat perbedaan antara koreksi dan tindakan korektif.
[ISO 9000:2005]

3.8
nilai *D*
nilai D_{10}
waktu atau dosis radiasi yang diperlukan untuk mencapai pelumpuhan 90% dari populasi mikroorganisme uji pada kondisi yang ditetapkan

CATATAN Untuk tujuan Standar ini, nilai D mengacu ke dosis radiasi yang diperlukan untuk mencapai pengurangan sebesar 90%.
[ISO/TS 11139:2006]

3.9
pengembangan
tindakan mengelaborasi spesifikasi
[ISO/TS 11139:2006]

3.10
pemetaan dosis
pengukuran distribusi dan variabilitas dosis dalam bahan yang diiradiasi pada kondisi yang ditentukan

3.11
dosimeter
alat yang memiliki tanggapan terhadap radiasi yang dapat diukur dan dapat diulang, yang dapat digunakan untuk mengukur dosis serap dalam sistem yang ditentukan
[ISO/TS 11139:2006]

3.13
penetapan
penentuan melalui evaluasi teoritis dan konfirmasi melalui percobaan
[ISO/TS 11139:2006]

3.14
gagal
satu atau lebih parameter proses yang berada diluar toleransi yang ditentukan
[ISO/TS 11139:2006]

3.15
produk kesehatan
alat medis, termasuk alat medis diagnostik in vitro, atau produk obat, termasuk biofarmasi
[ISO/TS 11139:2006]

3.16
kualifikasi instalasi (KI)
proses untuk mendapatkan dan mendokumentasikan bukti bahwa peralatan telah tersedia dan terpasang sesuai dengan spesifikasi
[ISO/TS 11139:2006]

3.17
kontener iradiasi
wadah produk yang dilewatkan melalui iradiator

CATATAN Wadah dapat berupa pembawa, kereta, nampan, produk karton, *pallet* atau kontener lain.

3.18
operator iradiator
perusahaan atau badan yang bertanggungjawab untuk iradiasi produk

3.19
dosis maksimum yang dapat diterima
dosis yang diberikan dalam spesifikasi proses sebagai dosis tertinggi yang dapat diterapkan ke produk tertentu tanpa mengganggu keselamatan, mutu atau kinerja

3.20
alat medis
instrumen, peralatan, alat, mesin, perkakas, implan, bahan reaksi atau kalibrator *in vitro*, perangkat lunak, bahan atau benda terkait atau benda lain yang serupa, yang digunakan oleh pabrikan, sendiri atau gabungan, pada manusia untuk tujuan yang khusus sebagai berikut ini:

- diagnosis, pencegahan, pemantauan, pengobatan atau penyembuhan penyakit
- diagnosis, pemantauan, pengobatan, penyembuhan atau kompensasi untuk luka
- investigasi, penggantian, modifikasi, atau pendukung anatomi atau proses fisiologi;
- pendukung atau pembantu kehidupan;
- kendali kehamilan;
- disinfeksi alat medis;
- penyediakan informasi untuk tujuan medis dengan cara pemeriksaan in vitro dari spesimen yang berasal dari tubuh manusia

dan yang tidak mencapai tindakan utama yang diinginkan dalam atau pada tubuh manusia dengan cara farmakologis, immunologis atau metabolis, tetapi dapat dibantu fungsinya dengan cara tersebut
[ISO 13485:2003]

CATATAN Definisi dari ISO 13485:2003 telah dikembangkan oleh *Global Harmonization Task Force* (GHTF 2002).

3.21
mikroorganisme
organisme dengan ukuran mikroskopik, mencakup bakteria, jamur, protozoa dan virus

CATATAN Standar tertentu mungkin tidak mensyaratkan pembuktian keefektifan proses sterilisasi dalam pelumpuhan semua jenis mikroorganisme, yang disebut dalam definisi di atas, untuk validasi dan/atau kendali rutin proses sterilisasi
[ISO/TS 11139:2006]

3.22
kualifikasi operasional (KO)
proses untuk mendapatkan dan mendokumentasikan bukti bahwa peralatan yang terpasang beroperasi dalam batas yang telah ditetapkan saat digunakan sesuai dengan prosedur operasinya
[ISO/TS 11139:2006]

3.23
kualifikasi kinerja (KK)
proses untuk mendapatkan dan mendokumentasikan bukti bahwa peralatan, yang telah dipasang dan dioperasikan sesuai dengan prosedur operasi, berkinerja secara konsisten sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya dan dengan demikian menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasinya
[ISO/TS 11139:2006]

3.24
tindakan pencegahan
tindakan untuk menghilangkan penyebab kemungkinan ketidaksesuaian atau kemungkinan situasi lain yang tidak dikehendaki

CATATAN 1 Mungkin terdapat lebih dari satu penyebab ketidaksesuaian potensial

CATATAN 2 Tindakan pencegahan dilakukan untuk mencegah terjadinya ketidaksesuaian sedangkan "tindakan korektif" (3.7) dilakukan untuk mencegah terulangnya ketidaksesuaian
[ISO 9000:2005]

3.25
pabrikan utama
Badan yang bertanggungjawab untuk desain dan manufaktur alat medis, sekaligus keselamatan dan kinerja alat medis tersebut ketika beredar dipasaran

3.26
gangguan proses
penghentian iradiasi secara disengaja atau tidak

3.27
parameter proses
Nilai yang ditentukan untuk variabel proses

CATATAN Spesifikasi untuk proses sterilisasi mencakup parameter proses dan toleransinya
[ISO/TS 11139:2006]

3.28
variabel proses
kondisi dalam proses sterilisasi, yang berubah dan mempengaruhi keefektifan *mikrobicidal*

CONTOH Waktu, temperatur, tekanan, konsentrasi, kelembaban, panjang gelombang.

3.29
kategori pemrosesan
kelompok produk berbeda yang dapat disterilisasi sekaligus

CATATAN Kategori pemrosesan dapat berdasarkan, misalnya, komposisi, persyaratan densitas atau dosis.

3.30
produk
hasil proses
[ISO 9000:2005]

CATATAN Untuk tujuan standar sterilisasi, produk adalah sesuatu yang nyata dan dapat terdiri dari bahan mentah, setengah jadi, sub-rakitan atau produk kesehatan.

3.31
jenis produk
kelompok produk berbeda yang dapat diberikan dosis sterilisasi yang sama

3.32
Rekualifikasi
pengulangan sebagian validasi dengan tujuan untuk konfirmasi keberterimaan berkelanjutan dari proses tertentu
[ISO/TS 11139:2006]

3.33
layanan
pasokan dari sumber eksternal, yang diperlukan untuk fungsi peralatan

CONTOH Listrik, air, udara bertekanan, drainase.

3.34
spesifikasi
dokumen sah yang berisi pernyataan

3.35
penentuan
menguraikan secara rincian dalam dokumen yang sah
[ISO/TS 11139:2006]

3.36
steril
bebas dari mikroorganisme hidup
[ISO/TS 11139:2006]

3.37
sterilitas
keadaan bebas dari mikroorganisme hidup

CATATAN Secara praktis, tidak ada pernyataan mutlak mengenai tidak adanya mikroorganisme yang dapat dibuktikan (lihat sterilisasi) 3.39.
[ISO/TS 11139:2006]

3.38
tingkat jaminan sterilitas (SAL, *sterility assurance level*)
probabilitas adanya mikroorganisme hidup tunggal pada item setelah sterilisasi

CATATAN Istilah SAL mengambil dari nilai kuantitatif, umumnya 10^{-6} atau 10^{-3}. Bila menerapkan nilai kuantitatif ini pada jaminan sterilitas, SAL 10^{-6} memiliki nilai lebih rendah tetapi memberikan jaminan sterilitas lebih besar daripada SAL 10^{-3}.
[ISO/TS 11139:2006]

3.39
sterilisasi
proses tervalidasi yang digunakan untuk membuat produk bebas dari mikroorganisme hidup

CATATAN Dalam proses sterilisasi, sifat pelumpuhan mikroba adalah eksponensial dan dengan demikian hidupnya mikroorganisme pada satuan item dapat dinyatakan dengan istilah probabilitas. Meskipun probabilitas ini dapat dikurangi hingga nilai yang sangat rendah, tidak pernah akan mencapai nol [lihat “tingkat jaminan sterilitas” (3.38)]
[ISO/TS 11139:2006]

3.40
dosis sterilisasi
dosis minimum untuk mencapai persyaratan sterilitas yang ditentukan

3.41
proses sterilisasi
Serangkaian tindakan atau operasi yang diperlukan untuk mencapai persyaratan yang ditentukan untuk sterilitas

CATATAN Serangkaian dari tindakan ini mencakup pra-perlakuan produk (jika diperlukan), penyinaran dalam kondisi yang ditentukan ke agen sterilisasi dan perlakuan akhir apapun yang diperlukan. Proses sterilisasi tidak mencakup setiap pembersihan, disinfeksi atau operasi pengemasan sebelum sterilisasi.
[ISO/TS 11139:2006]

3.42
agen sterilisasi
bahan fisika atau kimia, atau kombinasi dari bahan yang memiliki aktivitas mikrobicidal memadai untuk mencapai sterilitas dalam kondisi tertentu
[ISO/TS 11139:2006]

3.43
uji untuk sterilitas
operasi teknis yang ditentukan dalam farmakope resmi yang dilakukan pada produk setelah penyinaran dalam proses sterilisasi
[ISO/TS 11139:2006]

3.44
uji sterilitas
operasi teknis yang dilakukan sebagai bagian dari pengembangan, validasi atau rekualifikasi ulang untuk menentukan ada atau tidak adanya mikroorganisme hidup pada produk atau bagiannya
[ISO/TS 11139:2006]

3.45
dosis transit
dosis yang diserap selama produk atau sumber bergerak dari posisi non iradiasi ke posisi iradiasi

3.46
ketidakpastian pengukuran
parameter, terkait dengan hasil pengukuran, yang mencirikan penyebaran nilai yang menjadi sifat obyek pengukuran
[VIM 1993]

3.47
validasi
prosedur terdokumentasi untuk memperoleh, merekam dan menginterpretasikan hasil yang disyaratkan untuk menetapkan bahwa proses akan secara konsisten menghasilkan produk yang sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan sebelumnya
[ISO/TS 11139:2006]

4 Elemen sistem manajemen mutu

4.1 Dokumentasi

4.1.1 Prosedur untuk pengembangan, validasi, kendali rutin dan pelepasan produk dari sterilisasi harus ditentukan.

4.1.2 Dokumen dan rekaman yang disyaratkan Standar ini harus dikaji dan disetujui oleh personel yang ditunjuk (lihat butir 4.2.1). Dokumen dan rekaman harus dikendalikan sesuai dengan butir yang berlaku pada ISO 13485.

4.2 Tanggungjawab manajemen

4.2.1 Tanggung jawab dan wewenang untuk mengimplementasikan dan memenuhi persyaratan yang dijelaskan dalam Standar ini harus ditentukan. Tanggungjawab harus diberikan ke personel yang kompeten sesuai dengan butir yang berlaku pada ISO 13485.

4.2.2 Jika persyaratan Standar ini dilakukan oleh organisasi dengan sistem manajemen mutu terpisah, tanggungjawab dan wewenang dari setiap pihak harus ditentukan.

4.3 Realisasi produk

4.3.1 Prosedur untuk pembelian harus ditentukan. Prosedur ini harus memenuhi butir yang berlaku pada ISO 13485.

4.3.2 Prosedur untuk identifikasi dan ketertelusuran dari produk harus ditentukan. Prosedur ini harus memenuhi butir yang berlaku pada ISO 13485.

4.3.3 Sistem yang memenuhi butir yang berlaku pada ISO 13485 atau ISO 10012-1 harus ditentukan untuk kalibrasi semua peralatan, termasuk instrumentasi untuk tujuan uji, yang digunakan untuk memenuhi persyaratan Standar ini.

4.3.4 Dosimetri yang digunakan dalam pengembangan, validasi dan kendali rutin dari proses sterilisasi harus memiliki ketertelusuran pengukuran ke standar nasional atau internasional dan harus memiliki tingkat ketidakpastian yang diketahui.

4.4 Pengukuran, analisis dan peningkatan – Kendali produk yang tidak sesuai

Prosedur untuk kendali produk yang dinyatakan tidak sesuai dan untuk koreksi, tindakan koreksi dan pencegahan harus ditentukan. Prosedur ini harus memenuhi butir yang berlaku pada ISO 13485.

5 Karakterisasi agen sterilisasi

5.1 Agen sterilisasi

5.1.1 Jenis radiasi yang digunakan dalam proses sterilisasi harus ditentukan.

5.1.2 Untuk elektron atau Sinar-X, tingkat energi berkas elektron harus ditentukan.
Jika tingkat energi untuk elektron melebihi 10 MeV atau tingkat energi elektron yang digunakan untuk membangkitkan Sinar-X melebihi 5 MeV, potensial timbulnya radioaktivitas dalam produk harus dinilai. Hasil akhir penilaian dan pertimbangan logis untuk keputusan yang diambil harus didokumentasikan.

5.2 Efektifitas mikrobisidal

Pelumpuhan mikroorganisme dengan radiasi dan pemanfaatan radiasi dalam proses sterilisasi secara komprehensif telah didokumentasi dalam literatur. Literatur ini menyediakan

pengetahuan tentang cara variabel proses mempengaruhi pelumpuhan mikroba. Acuan untuk studi umum tentang pelumpuhan mikroba ini tidak disyaratkan oleh Standar ini.

5.3 Pengaruh bahan

Pengaruh radiasi pada berbagai bahan yang digunakan untuk fabrikasi alat medis telah didokumentasikan secara komprehensif dan hasil dokumentasi tersebut adalah nilai bagi perancangan dan pengembangan alat medis yang akan disterilisasi dengan radiasi. Standar ini tidak mensyaratkan kinerja studi pada pengaruh bahan, tetapi mensyaratkan kinerja studi tentang pengaruh radiasi pada produk (lihat butir 8.1).

5.4 Pertimbangan lingkungan

Pengaruh yang potensial pada lingkungan dari operasi proses steriliasi radiasi harus dinilai dan pengukuran untuk perlindungan lingkungan harus diidentifikasi. Penilaian ini, termasuk dampak yang potensial (jika ada) harus didokumentasikan dan tindakan untuk kendali (jika teridentifikasi), harus ditentukan dan dilaksanakan.

6 Karakterisasi proses dan peralatan

6.1 Proses

Variabel proses harus diidentifikasi dan cara pemantauan dan pengendaliannya harus ditentukan.

6.2 Peralatan

6.2.1 Iradiator dan metode operasinya harus ditentukan. Spesifikasi iradiator harus direvisi sesuai kebutuhan (lihat butir 12.5.1) dan disimpan sepanjang umur pakai iradiator (lihat butir 4.1.2).

6.2.2 Perangkat lunak yang digunakan untuk pengendalian dan/atau pemantauan proses harus disiapkan sesuai dengan sistem manajemen mutu yang menyediakan bukti terdokumentasi bahwa perangkat lunak memenuhi tujuan desainnya.

6.2.3 Untuk iradiator gamma, spesifikasi harus sekurang-kurangnya menguraikan:

a) irradiator dan karakteristiknya;

b) jenis radionuklida dan aktivitasnya serta geometri sumber gamma;

c) lingkungan kerja, termasuk lokasi iradiator;

d) cara untuk pemisahan produk tak-teriradiasi dari produk teriradiasi (lihat butir 10.3 dan 10.4);

e) setiap konstruksi dan operasi dari sistem yang terkait dengan konveyor;

f) jalur konveyor dan rentang kecepatan konveyor;

g) dimensi, bahan dan sifat konstruksi kontener iradiasi;

h) cara operasi dan perawatan iradiator dan setiap sistem yang terkait dengan konveyor;

i) cara penunjukan posisi sumber gamma;

j) cara pengembalian otomatis sumber gamma ke posisi penyimpanan dan cara otomatis penghentian gerakan konveyor jika pewaktu kendali proses atau sistem konveyor gagal;

k) cara pengembalian sumber gamma ke posisi penyimpanan dan penghentian otomatis gerakan konveyor atau cara mengidentifikasi akibat yang terjadi pada produk jika sumber gamma tidak pada posisi yang diinginkan.

6.2.4 Untuk iradiator berkas elektron spesifikasi harus sekurang-kurangnya menjelaskan:

a) iradiator dan karakteristiknya;

b) karakteristik berkas (energi elektron dan jika memungkinkan, arus berkas rerata, lebar pindai dan keseragaman pindai);

c) lingkungan kerja termasuk lokasi iradiator;

d) cara untuk pemisahan produk tak-teriradiasi dari produk teriradiasi (lihat butir 10.3 dan 10.4);

e) konstruksi dan operasi setiap sistem yang terkait dengan konveyor;

f) jalur konveyor dan rentang kecepatan konveyor;

g) dimensi, bahan dan sifat konstruksi dari kontener iradiasi;

h) cara operasi dan pemeliharaan irradiator dan setiap sistem yang terkait dengan konveyor;

i) cara untuk mengindikasikan bahwa berkas dan konveyor sedang beroperasi;

j) cara penghentian iradiasi jika terjadi kegagalan pada konveyor yang mempengaruhi dosis;

k) cara penghentian gerakan konveyor atau cara mengidentifikasi akibat yang timbul jika terjadi kegagalan berkas.

7 Definisi produk

7.1 Produk yang akan disterilisasi, termasuk bahan pengemasan, harus ditentukan.

7.2 Perubahan produk, kemasan produk atau konfigurasi produk dalam kemasan harus ditentukan (lihat butir 12.5.2).

7.3 Suatu sistem harus ditentukan dan diterapkan untuk memastikan bahwa kondisi produk yang ditunjukkan untuk sterilisasi, termasuk *bioburden*-nya, dikendalikan sedemikian sehingga keefektifan proses sterilisasi tidak dikompromikan. Keefektifan sistem harus diperagakan dan harus mencakup penentuan bioburden sesuai dengan ISO 11737-1.

7.4 Jika dosis sterilisasi ditetapkan untuk suatu jenis produk, persyaratan untuk menentukan jenis produk dalam ISO 11137-2:2006, Butir 4, harus dipenuhi.

7.5 Jika kategori proses digunakan untuk tujuan pemrosesan rutin, produk harus dinilai terhadap kriteria yang terdokumentasi untuk memastikan bahwa produk tersebut termasuk dalam kategori pemrosesan yang tertentu. Penilaian harus mencakup pertimbangan variabel

terkait produk yang mempengaruhi dosis ke produk dan spesifikasi pemrosesan. Hasil penilaian harus direkam (lihat butir 4.1.2).

7.6 Kajian berkala terhadap kriteria untuk penilaian produk untuk disertakan dalam kategori pemrosesan dan terhadap jenis produk yang termasuk dalam kategori pemrosesan harus dilakukan. Hasil dari setiap kajian harus direkam (lihat 4.1.2).

8 Definisi proses

8.1 Penetapan dosis maksimum yang dapat diterima

8.1.1 Dosis maksimum yang dapat diterima untuk produk harus ditetapkan. Bila diproses dengan dosis maksimum yang dapat diterima, produk harus memenuhi persyaratan fungsi yang ditentukannya sepanjang umur pakai yang ditentukan.

8.1.2 Persyaratan teknis dasar untuk menetapkan dosis maksimum yang dapat diterima harus mencakup:

a) fasilitas yang mampu menilai produk yang berkaitan dengan fungsi yang ditentukannya;

b) produk yang mewakili produk yang akan diproduksi secara rutin;

c) sumber radiasi yang sesuai dan mampu menghasilkan dosis yang disyaratkan secara tepat dan akurat (lihat juga butir 8.4.1).

8.2 Penetapan dosis sterilisasi

8.2.1 Dosis sterilisasi harus ditetapkan untuk produk.

8.2.2 Salah satu dari dua pendekatan, yang dijelaskan pada a) dan b) dibawah, harus diambil dalam penetapan dosis sterilisasi:

a) pengetahuan mengenai jumlah dan/atau resistansi radiasi dari *bioburden* diperoleh dan digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi

CATATAN Metode pengaturan dosis sterilisasi dan kondisi yang dapat diterapkan untuk metode tersebut dijelaskan dalam butir 6.1 dari ISO 11137-2:2006.

Atau

b) dosis sterilisasi sebesar 25 kGy atau 15 kGy dipilih dan dibuktikan; dalam pembuktian dosis sterilisasi 25 kGy atau 15 kGy, pabrikan utama harus memiliki bukti bahwa dosis sterilisasi yang dipilih mampu mencapai persyaratan yang ditentukan untuk sterilitas (lihat butir 1.2.2).

CATATAN Metode VD^{25}_{maks} dan VD^{15}_{maks} untuk pembuktian dosis sterilisasi dan kondisi yang dapat diterapkan untuk metode tersebut dijelaskan dalam butir 6.2 dari ISO 11137-2:2006. Metode VD^{25}_{maks} dan VD^{15}_{maks} dihubungkan untuk pencapaian tingkat jaminan sterilitas 10^{-6}.

8.2.3 Persyaratan teknis dasar untuk menetapkan dosis sterilisasi harus meliputi:

a) laboratorium mikrobiologi yang kompeten untuk melakukan penentuan bioburden sesuai dengan ISO 11737-1 dan uji sterilitas sesuai dengan ISO 11737-2;

b) produk yang mewakili produk yang akan diproduksi secara rutin;

c) sumber radiasi yang sesuai dan mampu memberikan dosis yang disyaratkan secara tepat dan akurat (lihat juga butir 8.4.2);

CATATAN Pedoman aspek dosimetri sterilisasi radiasi terdapat dalam ISO 11137-3.

8.3 Penentuan dosis maksimum yang dapat diterima dan dosis sterilisasi

Dosis sterilisasi dan dosis maksimum yang dapat diterima harus ditentukan untuk produk.

8.4 Pergantian dosis maksimum yang dapat diterima, dosis verifikasi atau dosis sterilisasi antara sumber radiasi

8.4.1 Pergantian dosis maksimum yang dapat diterima

Dalam pergantian dosis maksimum yang dapat diterima ke sumber radiasi yang berbeda dari sumber yang digunakan untuk penentuan dosis, suatu penilaian harus dilakukan untuk menunjukkan bahwa perbedaan kondisi iradiasi dari dua sumber radiasi tidak mempengaruhi validitas dosis. Penilaian harus didokumentasikan dan hasilnya harus direkam (lihat butir 4.1.2).

8.4.2 Pergantian dosis verifikasi atau dosis sterilisasi

8.4.2.1 Pergantian dosis verifikasi atau dosis sterilisasi ke sumber radiasi yang berbeda dari sumber yang digunakan untuk menentukan dosis tidak diizinkan kecuali:

a) tersedia data untuk menunjukkan bahwa perbedaan kondisi operasi dari dua sumber radiasi tidak mempengaruhi keefektifan *microbicidal*,

atau

b) berlaku butir 8.4.2.2 atau 8.4.2.3.

8.4.2.2 Untuk produk yang tidak mengandung air dalam kondisi cair, pergantian dosis verifikasi atau dosis sterilisasi diizinkan antara:

a) satu iradiator gamma dengan iradiator gamma lainnya;

b) satu generator berkas elektron dengan generator berkas elektron lainnya,

atau

c) satu generator Sinar-X dengan generator Sinar-X lain.

8.4.2.3 Untuk produk yang mengandung air dalam kondisi cair, pergantian dosis verifikasi atau dosis sterilisasi diizinkan antara :

a) satu iradiator gamma dengan iradiator gamma lainnya;

b) dua sumber radiasi elektron yang beroperasi pada kondisi operasi yang sama, atau

c) dua sumber radiasi Sinar-X yang beroperasi pada kondisi operasi yang sama.

9 Validasi

9.1 Kualifikasi instalasi

9.1.1 Prosedur operasi untuk iradiator dan sistem konveyor terkait harus ditentukan.

9.1.2 Peralatan proses dan tambahan, termasuk perangkat lunak terkait, harus diuji untuk memverifikasi operasi terhadap spesifikasi desain. Metode uji harus didokumentasikan dan hasilnya harus direkam (lihat butir 4.1.2).

9.1.3 Setiap modifikasi yang dilakukan terhadap iradiator selama instalasi harus terdokumentasi (lihat butir 6.2.1).

9.1.4 Untuk iradiator gamma, aktivitas sumber dan rincian lokasi setiap komponen sumber harus direkam (lihat butir 4.1.2).

9.1.5 Untuk iradiator berkas elektron, karakteristik berkas (energi elektron, arus berkas rerata, dan jika memungkinkan, lebar pindai dan keseragaman pindai) harus ditentukan dan direkam (lihat butir 4.1.2).

9.1.6 Untuk iradiator Sinar-X, karakteristik berkas (energi elektron atau Sinar-X, arus berkas rerata, dan jika memungkinkan, lebar pindai dan keseragaman pindai) harus ditentukan dan direkam (lihat butir 4.1.2).

9.2 Kualifikasi operasional

9.2.1 Sebelum kualifikasi operasional (KO), kalibrasi semua instrumentasi, mencakup instrumentasi uji yang digunakan untuk pemantauan, pengendalian, pengindikasian atau rekaman, harus dikonfirmasikan (lihat butir 4.3.3).

9.2.2 KO harus dilakukan dengan mengiradiasi bahan homogen yang mewakili produk yang diproses untuk menunjukkan kemampuan peralatan dalam menghasilkan rentang dosis yang disyaratkan pada proses sterilisasi yang telah ditentukan (lihat butir 8). KO harus menunjukkan bahwa iradiator yang terpasang, mampu beroperasi dan memberikan dosis yang sesuai dalam kriteria keberterimaan yang ditentukan.

9.2.3 Pemetaan dosis harus dilakukan untuk mengkarakterisasi iradiator berkaitan dengan distribusi dan variasi dosis (lihat butir 9.2.4 dan 9.2.5).

CATATAN Pedoman untuk pemetaan dosis diberikan dalam ISO 11137-3.

9.2.4 Pemetaan dosis harus dilakukan menggunakan kontener iradiasi yang diisi sampai dengan batas atas dari spesifikasi desainnya dengan bahan berdensitas homogen. Dosimeter harus digunakan untuk menentukan dosis pada berbagai kedalaman yang

diketahui dalam bahan. Selama pemetaan dosis, kontener iradiasi, yang diisi sampai dengan batas atas spesifikasi desain dengan bahan yang sama seperti yang terdapat dalam kontener pemetaan dosis, harus terdapat dalam iradiator dalam jumlah yang cukup untuk meniru secara efektif radiator yang dimuati secara penuh.

9.2.5 Pemetaan dosis harus dilakukan pada kontener iradiasi dengan jumlah yang cukup untuk memungkinkan penentuan distribusi dan variasi dosis antar kontener iradiasi.

9.2.6 Jika terdapat lebih dari satu jalur konveyor, pemetaan dosis harus dilakukan untuk setiap jalur yang digunakan untuk pemrosesan produk.

9.2.7 Pengaruh interupsi proses pada dosis harus ditentukan dan direkam (lihat butir 4.1.2).

9.2.8 Rekaman pemetaan dosis harus mencakup uraian kontener iradiasi, kondisi operasi iradiator, bahan yang digunakan, pengukuran dosis dan kesimpulan yang diperoleh (lihat butir 4.1.2).

9.2.9 Untuk iradiator gamma, hubungan antara pengaturan pewaktu, kecepatan konveyor dan dosis harus ditetapkan.

9.2.10 Untuk berkas elektron dan iradiator Sinar-X, variasi dalam karakteristik berkas (lihat butir 9.1.5 atau 9.1.6) selama pemetaan dosis harus dalam batas spesifikasi iradiator (lihat butir 6.2.4 atau 6.2.5).

9.2.11 Untuk berkas elektron dan iradiator Sinar-X, hubungan antara karakteristik berkas (lihat butir 9.1.5 dan 9.1.6), kecepatan konveyor dan dosis harus ditetapkan.

9.3 Kualifikasi kinerja

9.3.1 Pemetaan dosis harus dilakukan menggunakan produk yang dimuat dalam kontener iradiasi sesuai dengan pola pemuatan yang ditentukan untuk

a) mengidentifikasi lokasi dan besarnya dosis minimum dan maksimum dan
b) menentukan hubungan antara dosis minimum dan maksimum dan dosis pada posisi pemantauan rutin

9.3.2 Cara menyajikan produk untuk sterilisasi harus ditentukan. Cara ini harus mencakup:

a) dimensi dan densitas produk yang dikemas;
b) orientasi produk dalam kemasan;
c) uraian tentang kontener iradiasi (jika digunakan kontener iradiasi jenis jamak dalam iradiator);
d) penjelasan jalur konveyor (jika digunakan jalur konveyor jamak dalam iradiator).

9.3.3 Pemetaan dosis harus dilakukan untuk setiap kategori pemrosesan (lihat butir 7.5).

9.3.4 Jika kontener iradiasi yang terisi sebagian digunakan selama pemrosesan rutin, pengaruh pengisian sebagian pada

a) Distribusi dosis dalam kontener iradiasi dan

b) Dosis dan distribusi dosis dalam kontener iradiasi lain yang terdapat dalam iradiator, harus ditentukan dan direkam (lihat butir 4.1.2).

9.3.5 Pemetaan dosis harus dilakukan pada kontener iradiasi yang mewakili dalam jumlah yang cukup untuk menentukan variabilitas dosis antara kontener.

9.3.6 Pemetaan dosis harus dilakukan untuk setiap jalur konveyor yang digunakan untuk pemrosesan produk yang ditentukan.

9.3.7 Untuk iradiator gamma dan sinar-X, pemetaan dosis harus dilakukan untuk mengidentifikasi produk, atau kategori pemrosesan jika digunakan, yang dapat diproses dengan produk yang dipetakan. Pengaruh terhadap dosis pada produk dengan densitas yang berbeda di dalam iradiator harus ditetapkan untuk menentukan bahwa produk dapat diproses secara bersamaan.

9.3.8 Rekaman pemetaan dosis harus mencakup uraian tentang kontener iradiasi, pola pemuatan, jalur konveyor, kondisi operasi iradiator, pengukuran dosis dan kesimpulan yang diambil (lihat butir butir 4.1.2).

9.4 Kaji ulang dan persetujuan validasi

9.4.1 Informasi yang dihasilkan selama kualifikasi instalasi (KI), KO dan kualifikasi kinerja (KK) harus dikaji ulang. Hasil kaji ulang harus direkam (lihat butir 4.1.2).

9.4.2 Dengan pertimbangan informasi dan kajian tersebut, spesifikasi proses harus disiapkan (lihat butir 4.1.2).

9.4.3 Untuk iradiasi gamma, spesifikasi proses harus mencakup:

a) uraian tentang produk dalam kemasan, termasuk dimensi, densitas dan orientasi produk dalam kemasan (lihat butir 7 dan 9.3.2) dan variasi keberterimaan;

b) pola pemuatan produk dalam kontener iradiasi (lihat butir 9.3.1);

c) jalur konveyor yang digunakan (lihat butir 9.3.6);

d) dosis maksimum yang dapat diterima (lihat butir 8.1);

e) dosis sterilisasi (lihat butir 8.2);

f) untuk produk yang mendukung pertumbuhan mikroba, interval waktu maksimum antara manufaktur dan penyelesaian iradiasi;

g) posisi pemantauan dosimeter rutin;

h) hubungan antara dosis pada posisi pemantauan dengan dosis maksimum dan minimum (lihat butir 9.3.1);

i) untuk produk yang akan diberikan penyinaran jamak ke medan radiasi, disyaratkan orientasi ulang antar penyinaran.

9.4.4 Untuk berkas elektron dan iradiasi Sinar-X, spesifikasi proses harus mencakup:

a) uraian tentang produk yang dikemas, mencakup dimensi, densitas dan orientasi produk dalam kemasan (lihat butir 7 dan 9.3.2) dan variasi yang dapat diterima;

b) pola pemuatan produk dalam kontener iradiasi (lihat butir 9.3.1);

c) jalur konveyor yang digunakan (lihat butir 9.3.6);

d) dosis maksimum yang dapat diterima (lihat 8.1);

e) dosis sterilisasi (lihat butir 8.2);

f) untuk produk yang mendukung pertumbuhan mikroba, interval maksimum antara manufaktur dan penyelesaian iradiasi;

g) posisi pemantauan dosimeter rutin;

h) hubungan antara dosis pada posisi pemantauan dengan dosis maksimum dan minimum (lihat butir 9.3.1);

i) kondisi dan batas operasi iradiator (yaitu karakteristik berkas dan kecepatan konveyor);

j) untuk produk yang akan diberikan penyinaran jamak ke medan radiasi, disyaratkan orientasi ulang antar penyinaran.

10 Pemantauan dan kendali rutin

10.1 Prosedur untuk penanganan produk dan pemeliharaan integritas produk sebelum, selama dan setelah iradiasi harus ditentukan.

10.2 Sistem untuk penghitungan produk dan pemeriksaan jumlah produk harus diimplementasikan selama penerimaan, pemuatan, bongkar muat, penanganan dan pelepasan produk. Setiap ketidaksesuain jumlah harus diselesaikan sebelum pemrosesan dan/atau pelepasan.

10.3 Produk non-iradiasi dan teriradiasi harus dipisahkan.

10.4 Indikator visual sensitif radiasi tidak boleh digunakan sebagai bukti pemrosesan dengan radiasi yang cukup atau sebagai satu-satunya cara membedakan produk diiradiasi dari produk non-iradiasi.

10.5 Produk harus dimuat kedalam kontener iradiasi sesuai dengan spesifikasi proses (lihat butir 9.4.3 atau 9.4.4).

10.6 Dosimeter harus ditempatkan pada posisi pemantauan rutin yang ditentukan sebelumnya.

Setelah iradiasi dosimeter harus diukur dan hasilnya direkam (lihat butir4.1.2) dan dianalisis.

10.7 Frekuensi penempatan dosimeter harus cukup untuk memverifikasi bahwa proses tetap terkendali. Frekuensi dan pertimbangan logisnya harus ditentukan.

10.8 Untuk irradiator gamma:

a) pengaturan pewaktu dan/atau kecepatan konveyor harus diatur sesuai dengan prosedur terdokumentasi untuk memperhitungkan peluruhan radionuklida dan
b) posisi sumber, pengaturan pewaktu dan/atau kecepatan konveyor dan pergerakan kontener iradiasi harus dipantau dan direkam (lihat butir 4.1.2).

10.9 Untuk berkas elektron dan iradiator Sinar-X, karakteristik berkas elektron (lihat 9.1.5 dan 9.1.6) dan kecepatan konveyor harus dipantau dan direkam (lihat 4.1.2).

10.10 Jika terjadi gangguan proses dan/atau ketidaksesuaian proses, hal tersebut harus direkam, bersama dengan setiap tindakan yang dilakukan (lihat 4.1.2).

10.11 Rekaman pemrosesan radiasi harus mencantumkan tanggal iradiasi dan tertelusur ke rekaman *batch* (lihat 4.3.2).

11 Pelepasan produk dari sterilisasi

11.1 Sebelum pelepasan produk dari sterilisasi, setiap uji, kalibrasi, kegiatan pemeliharaan periodik tertentu dan kualifikasi ulang yang perlu harus telah dilakukan dengan hasil akhir yang direkam (lihat butir4.1.2).

11.2 Prosedur untuk kaji ulang rekaman dan pelepasan produk dari sterilisasi harus ditentukan (lihat butir 4.1.2).

Prosedur tersebut harus menetapkan persyaratan (lihat butir 9.4.3 atau 9.4.4 bila sesuai) untuk penentuan kesesuaian proses sterilisasi dengan memperhitungkan ketidakpastian sistem pengukuran. Jika persyaratan ini tidak dipenuhi, produk harus dipertimbangkan sebagai ketidaksesuaian dan ditangani sesuai butir 4.4.

Rekaman tambahan tentang pabrikasi dan pengawasan produk akan disyaratkan sebagai ketentuan dalam sistem manajemen mutu (lihat ISO 13485) agar produk yang akan dilepaskan telah steril dan didistribusikan.

12 Menjaga Keefektifan proses

12.1 Peragaan keefektifan berkelanjutan

12.1.1 Umum
Keefektifan berkelanjutan dari dosis sterilisasi yang telah ditetapkan harus diperagakan melalui pelaksanaan

a) penentuan *bioburden* untuk memantau jumlah mikroorganisme yang ada pada produk, terkait spesifikasi *bioburden* yang ditetapkan, dan
b) audit dosis sterilisasi untuk memantau ketahanan radiasi *bioburden* pada produk.

Catatan Metode untuk pelaksanaan audit dosis sterilisasi, dijelaskan dalam ISO 11137-2, termasuk penentuan *bioburden*.

12.1.2 Frekuensi penentuan *bioburden*

12.1.2.1 Untuk produk dengan *bioburden* rerata lebih besar atau sama dengan 1,5 maka interval waktu maksimum antar penentuan *bioburden* harus tiga bulan.

12.1.2.2 Untuk produk dengan bioburden rerata kurang dari 1,5 dan untuk a) dosis sterilisasi yang diatur menggunakan Metode 2 (lihat ISO 11137-2), atau b) dosis sterilisasi 25 kGy (lihat butir 8.2.2), interval waktu maksimum antara penentuan bioburden harus tiga bulan.

12.1.2.3 Untuk produk bioburden rerata kurang dari 1,5 dan yang a) dosis sterilisasinya diatur menggunakan metode 1 (lihat ISO 11137-2), atau b) dosis sterilisasinya dipilih 15 kGy (lihat butir 8.2.2), interval waktu maksimum antara penentuan bioburden harus satu bulan.

12.1.2.4 Jika interval waktu antara pabrikasi produk *batch* lebih dari satu bulan atau tiga bulan, yang berlaku (lihat butir 12.1.2.1, 12.1.2.2 dan 12.1.2.3), penentuan bioburden harus dilakukan pada setiap *batch* produksi.

12.1.2.5 Jika hasil penentuan *bioburden* melebihi batas yang ditentukan, investigasi sesuai dengan ISO 11737-1 harus dilakukan. Jika hasil investigasi mengindikasikan bahwa penentuan bioburden adalah hasil yang benar, tindakan harus dilakukan sesuai dengan 4.4 dan audit dosis sterilisasi harus dilakukan sesegera mungkin. Bergantung pada hasil audit dosis sterilisasi, a) atau b) dibawah ini harus diikuti.

a) Jika audit dosis sterilisasi tidak berhasil, tindakan harus dilakukan sesuai dengan 12.1.3.5.

b) Jika hasil audit dosis sterilisasi berhasil dan bioburden selalu melebihi batas yang ditentukan, sterilisasi harus dilanjutkan menggunakan dosis yang digunakan sebelum audit dosis sterilisasi. Demikian juga

   1. Jika dosis sterilisasi telah ditetapkan menggunakan metode 1 (lihat ISO 11137-2), interval tiga bulan untuk audit dosis sterilisasi harus digunakan sampai bioburden dikembalikan ke batas yang ditentukan atau dosis sterilisasi ditetapkan ulang;

2. Jika dosis sterilisasi telah ditetapkan menggunakan metode 2 (lihat ISO 11137-2), interval tiga bulan untuk audit dosis sterilisasi harus digunakan sampai pemenuhan terhadap butir 12.1.3.2 dicapai;
3. Jika dosis sterilisasi 25 kGy telah dipilih dan dibenarkan menggunakan metode VD^{25}_{maks} dan bioburden rerata kurang dari 1 000, frekuensi audit dosis sterilisasi yang dipakai saat ini harus dilanjutkan;
4. Jika dosis sterilisasi 25 kGy telah dipilih dan dibenarkan menggunakan metode VD^{25}_{maks} dan bioburden rerata lebih besar dari 1 000, dosis sterilisasi harus ditetapkan menggunakan metode lain;
5. Jika dosis sterilisasi 15 kGy telah dipilih dan dibenarkan menggunakan metode VD^{15}_{maks} dan bioburden rerata kurang dari 1,5, frekuensi audit dosis sterilisasi yang dipakai saat ini harus dilanjutkan;
6. Jika dosis sterilisasi 15 kGy telah dipilih dan dibenarkan menggunakan metode VD^{15}_{maks} dan bioburden rerata lebih besar dari 1,5, dosis sterilisasi harus ditetapkan menggunakan metode lain.

12.1.3 Frekuensi audit dosis sterilisasi

12.1.3.1 Satu dari dua pendekatan yang mungkin, yang dijelaskan pada a) dan b) dibawah ini, harus dilakukan dalam penentuan awal interval waktu antara pelaksanaan audit dosis sterilisasi:

a) interval waktu tiga bulan antara audit dosis sterilisasi dipilih,

atau

b) Pertimbangan logis disiapkan dan didokumentasi untuk pemilihan selang waktu awal antar pelaksanaan audit dosis sterilisasi; dalam mempersiapkan pertimbangan logis, kaji ulang dan kesimpulan yang tercapai harus dipertimbangkan dan direkam, sekurang-kurangnya berkaitan dengan:

1. Batas yang ditentukan untuk *bioburden*;
2. Data yang tersedia dari penentuan bioburden, periode waktu pengambilan data dan karakterisasi mikroorganisme yang membentuk bioburden;

CATATAN Karakterisasi dapat didasarkan, sebagai contoh, pada koloni atau morfologi sel, sifat bercak atau pembiakan selektif

3. Data yang tersedia pada ketahanan mikroorganisme yang membentuk bioburden;
4. Metode yang digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi dan kelayakan metode tersebut;
5. Perbedaan antara dosis yang digunakan dalam pemrosesan rutin dengan dosis sterilisasi, bersama dengan setiap kelayakan dari perbedaan tersebut;
6. Bahan yang membentuk produk, khususnya penggunaan bahan alami dan kendali mutu bahan microbiological;

7. Proses manufaktur, khususnya langkah pembuatan yang mempengaruhi bioburden atau resistansinya;
8. Prosedur kendali dan pemantauan untuk proses pembuatan;
9. Interval waktu antara pembuatan batch produk;
10. Lingkungan pembuatan, khususnya cakupan kendali dan pemantauan mikrobiologi serta ketersediaan data tentang stabilitas lingkungan pembuatan sepanjang waktu;
11. Kendali kesehatan, kebersihan dan pakaian personel dalam area manufaktur, dan
12. Data yang tersedia tentang mutu microbiological dari produk lain dalam jenis produk yang sama.

12.1.3.2 Peningkatan interval waktu antara pelaksanaan audit dosis sterilisasi hanya harus diizinkan bila:

a) Sekurang-kurangnya empat audit dosis sterilisasi berturut-turut, yang hasilnya tidak memerlukan dosis tambahan atau penetapan ulang dosis sterilisasi, telah dilakukan pada interval waktu yang dipilih sebelumnya;

b) Data tersedia yang memperagakan stabilitas bioburden dalam spesifikasi bioburden sepanjang periode waktu yang sama seperti pada item a) diatas; mencakup hal berikut

   1. Penentuan bioburden dilakukan pada sekurang-kurangnya setiap tiga bulan dan
   2. Karakterisasi bioburden (misalnya, penggunaan koloni atau morfologi sel, sifat bercak atau biakan selektif);

c) Pembuatan produk terkait bioburden dikendalikan dan keefektifan kendali diperagakan melalui implementasi elemen sistem manajemen mutu yang berlaku untuk alat medis steril dalam ISO 13485.

12.1.3.3 Kecuali butir 12.1.3.4 diterapkan, interval waktu maksimum antara kinerja audit dosis sterilisasi harus dua belas bulan.

12.1.3.4 Jika interval waktu antara manufaktur batch produk lebih dari yang ditentukan pada butir 12.1.3.1 dan/atau butir 12.1.3.2, audit dosis sterilisasi harus dilakukan pada setiap *batch* produksi.

12.1.3.5 Jika audit dosis sterilisasi tidak berhasil, tindakan harus dilakukan sesuai dengan ISO 11137-2:2006, Butir 10. Frekuensi dari pelaksanaan audit dosis sterilisasi harus pada interval waktu tidak lebih besar dari tiga bulan sampai:

a) penyebab kegagalan audit dosis sterilisasi atau peningkatan bioburden telah diselidiki dan dikoreksi dan/atau tindakan korektif diterapkan;

b) pertimbangan logis (lihat butir 12.1.3.1) untuk interval waktu antara pelaksanaan audit dosis sterilisasi telah dikaji dan, jika diperlukan, interval waktu baru ditentukan;

c) kriteria untuk peningkatan interval waktu antara pelaksanaan audit dosis sterilisasi dalam butir 12.1.3.2 telah dipenuhi.

12.2 Kalibrasi ulang

Akurasi dan keandalan instrumentasi yang digunakan untuk mengendalikan, mengindikasikan atau merekam proses sterilisasi harus diverifikasi secara periodik sesuai dengan butir 4.3.3.

12.3 Pemeliharaan peralatan

12.3.1 Pemeliharaan pencegahan harus direncanakan dan dilakukan sesuai dengan prosedur yang terdokumentasi. Rekaman pemeliharaan harus dipelihara (lihat butir 4.1.2).

12.3.2 Skema pemeliharaan, prosedur pemeliharaan dan rekaman pemeliharaan harus dikaji pada interval yang ditentukan oleh personel yang ditugaskan dan hasil kajian harus terdokumentasi.

12.4 Kualifikasi ulang peralatan

12.4.1 Kualifikasi ulang proses sterilisasi harus dilakukan untuk produk dan peralatan tertentu; serta dilakukan pada interval yang ditentukan dan setelah penilaian adanya perubahan (lihat butir 12.5). Cakupan kualifikasi ulang yang dilakukan harus dijustifikasi.

12.4.2 Prosedur kualifikasi ulang harus ditentukan dan rekaman kualifikasi ulang dipelihara (lihat butir 4.1.2).

12.4.3 Data kualifikasi ulang harus dikaji terhadap kriteria keberterimaan yang ditentukan sesuai dengan prosedur terdokumentasi. Rekaman harus dipelihara (lihat butir 4.1.2) terkait kajian data kualifikasi ulang, bersama dengan koreksi yang dibuat dan tindakan korektif yang dilakukan saat kriteria keberterimaan tidak memenuhi.

12.5 Penilaian perubahan

12.5.1 Setiap perubahan iradiator yang dapat mempengaruhi dosis atau distribusi dosis harus dinilai. Jika satu atau keduanya dinilai terpengaruh, maka pengulangan sebagian atau semua KI, KO dan/atau KK harus dilakukan (lihat butir 9.1, 9.2 atau 9.3). Hasil penilaian, mencakup pertimbangan logis untuk pengambilan keputusan, harus direkam (lihat butir 4.1.2).

12.5.2 Perubahan produk, kemasannya atau penyajian produk untuk sterilisasi harus dinilai untuk pengaruhnya terhadap kesesuaian proses sterilisasi. Bagian dari uraian proses tertentu tersebut atau KK yang dilakukan harus ditentukan berdasarkan sifat perubahan. Hasil penilaian, mencakup pertimbangan logis untuk pengambilan keputusan, harus direkam (lihat butir 4.1.2).

Lampiran A
(informatif)
Pedoman

CATATAN 1 Panduan yang diberikan dalam lampiran ini tidak dimaksudkan sebagai daftar periksa untuk menilai kesesuaian dengan Standar ini. Pedoman ini dimaksudkan untuk membantu dalam memperoleh pemahaman dan pelaksanaan Standar ini yang seragam dengan memberikan penjelasan dan metode yang dapat diterima untuk mencapai kesesuaian dengan persyaratan yang ditentukan.

Metode selain yang diberikan dalam pedoman ini dapat digunakan. Namun, penggunaan metode alternatif harus terbukti efektif dalam mencapai kesesuaian dengan Standar ini.

CATATAN 2 Untuk memudahkan pengacuan, penomoran dalam lampiran ini berhubungan dengan penomoran bagian normatif dari Standar ini

A.1 Lingkup

A.1.1 Tidak ada pedoman

A.1.2 Tidak ada pedoman

A.1.2.1 Tidak ada pedoman

A.1.2.2 Pelaksanaan yang efektif dari prosedur yang telah ditentukan dan terdokumentasi diperlukan untuk pengembangan, validasi dan kendali rutin proses sterilisasi untuk perangkat medis. Prosedur tersebut biasanya dianggap sebagai elemen dari sistem manajemen mutu. Standar ini mengidentifikasi dan menguraikan elemen sistem manajemen mutu yang penting untuk kendali sterilisasi secara efektif dengan acuan normatif standar sistem manajemen mutu perangkat medis, ISO 13485. Standar ini tidak mensyaratkan penerapan sistem manajemen mutu secara lengkap sesuai ISO 13485, juga tidak mensyaratkan unsur-unsur sistem manajemen mutu yang ditentukan untuk mendapat penilaian pihak ketiga. Perlu diperhatikan adanya persyaratan peraturan nasional dan regional untuk sistem manajemen mutu dalam pembuatan perangkat medis dan untuk penilaian pihak ketiga sistem tersebut.

A.1.2.3 Penggunaan indikator biologis untuk validasi dan pemantauan proses tidak dianjurkan untuk sterilisasi radiasi karena hubungan antara tindakan mikrobisida dan dosis radiasi telah mapan.

A.1.1.4 Tidak ada pedoman

A.1.2.5 Tidak ada pedoman

A.2 Acuan normatif

Persyaratan yang tercakup dalam dokumen acuan normatif merupakan persyaratan Standar ini sepanjang diacu di bagian normatif dari dokumen ini; Kutipan mungkin ke seluruh standar atau terbatas pada butir tertentu.

A.3 Istilah dan definisi

Tidak ada pedoman

A.4 Elemen sistem manajemen mutu

CATATAN lihat juga butir A.1.2.2

A.4.1 Dokumentasi

Persyaratan untuk kendali dokumen dan rekaman masing-masing ditentukan dalam butir 4.2.3 dan 4.2.4 dari ISO 13485:2003

Dalam ISO 13485:2003, persyaratan untuk dokumentasi berhubungan dengan generasi dan kendali dokumentasi (termasuk spesifikasi dan prosedur) dan rekaman

A.4.2 Tanggung jawab manajemen

Persyaratan untuk tanggung jawab dan wewenang yang ditentukan dalam ISO 13485:2003 butir 5.5 dan persyaratan untuk sumber daya manusia ditentukan dalam ISO 13485:2003 butir 6.2. Dalam ISO 13485:2003 persyaratan tanggungjawab manajemen berhubungan dengan komitmen manajemen, fokus pelanggan, kebijakan mutu, perencanaan, tanggungjawab, kewenangan dan komunikasi, serta tinjauan manajemen.

Pengembangan, validasi dan kendali rutin proses sterilisasi dapat melibatkan sejumlah pihak berbeda, yang masing-masing bertanggung jawab atas elemen tertentu. Standar ini mensyaratkan bahwa pihak penerima tanggung jawab tertentu diuraikan dan bahwa uraian tanggung jawab ini didokumentasikan. Uraian wewenang dan tanggung jawab ini didokumentasikan dalam sistem manajemen mutu dari pihak yang diidentifikasi. Pihak yang menerima tanggung jawab mengenai unsur tertentu dipersyaratkan untuk menugaskan kepada personel yang kompeten, dengan kompetensi yang ditunjukkan melalui pelatihan dan kualifikasi yang sesuai.

Dalam sterilisasi radiasi, terdapat dua pihak utama yang terlibat; pabrikan utama dan operator iradiator. Operator iradiator dapat berupa kontraktor ahli yang memberikan layanan sterilisasi atau mungkin menjadi bagian dari perusahaan yang sama dengan pabrikan utama.

Dalam hal ini, pabrikan utama dan operator iradiator memiliki sistem manajemen mutu yang terpisah dan uraian wewenang dan tanggung jawab menjadi bagian dalam perjanjian kontrak atau teknis. Beberapa tanggung jawab utama yang dapat dialokasikan ke pabrikan utama dan operator iradiator adalah:

a) Pabrikan utama

- Penetapan dosis sterilisasi;
- Pengembangan jenis produk;
- Pengembangan dosis maksimum yang dapat diterima;
- KK;
- Pengendalian proses manufaktur, termasuk pemenuhan spesifikasi produk yang disampaikan ke operator iradiator sebagai contoh densitas, orientasi, ukuran produk;
- Revisi spesifikasi yang disampaikan ke operator iradiator;
- kendali perubahan produk untuk mencakup peninjauan variabel yang terkait dengan produk yang mempengaruhi kategori pemrosesan;
- Kendali pelabelan produk "steril" sebelum sterilisasi;
- Pelepasan produk;

b) operator iradiator

- KI;
- KO;
- Pengendalian proses iradiasi;
- Perubahan kendali iradiator;
- Sertifikasi dosis radiasi;
- Pengembangan kategori proses.

A.4.3 Realisasi produk

CATATAN Dalam ISO 13485:2003. persyaratan realisasi produk terkait dengan siklus produk mulai dari penentuan persyaratan konsumen, desain dan pengembangan, pembelian, kendali produksi dan kalibrasi alat pemantauan dan pengukuran.

A.4.3.1 persyaratan untuk pembelian ditentukan dalam ISO 13485:2003 butir 7.4. Secara khusus, perlu dicatat bahwa persyaratan dalam ISO 13485:2003 butir 7.4.3 untuk verifikasi produk yang dibeli berlaku untuk semua produk dan jasa layanan yang diterima dari luar organisasi.

A.4.3.2 Persyaratan identifikasi dan ketertelusuran ditentukan dalam ISO 13485:2003 butir 7.5.3.

A.4.3.3 Persyaratan kalibrasi alat pemantauan dan pengukuran ditentukan dalam ISO 13485:2003 butir 7.6.

A.4.3.4 Pedoman tentang aspek dosimetri pada sterilisasi radiasi diberikan dalam ISO 11137-3

A.4.4 Pengukuran, analisis dan peningkatan – kendali produk yang tidak sesuai.

Prosedur untuk kendali produk yang tidak sesuai dan tindakan koreksi diatur masing-masing dalam butir 8.3 dan 8.5.2 ISO 13485:2003.

Dalam ISO 13485:2003, persyaratan untuk pengukuran, analisis dan peningkatan berhubungan dengan pemantauan proses, kendali untuk produk yang tidak sesuai, analisis data dan peningkatan (termasuk tindakan koreksi dan pencegahan)

A.5 Karakterisasi bahan yang disterilisasi

A.5.1 Bahan yang disterilisasi

Penilaian potensi elektron atau Sinar-X di atas tingkat energi yang ditentukan untuk menginduksi radionuklida radioaktif dalam produk yang diiradiasi sebaiknya didasarkan pada literatur yang tersedia, pengukuran dan / atau pemodelan radioaktivitas induksi.

Contoh penilaian menggunakan cara eksperimental dan teoritis adalah oleh *Grégoire et al.* *[21].*

Nilai terukur dan nilai terhitung radioaktivitas yang diinduksikan dalam banyak bahan yang digunakan dalam alat medis dan diiradiasi dengan Sinar-X yang dihasilkan dengan berkas elektron 7,5 MeV pada dosis sampai dengan 50kGy dilaporkan. Bahan tersebut adalah:

a) bahan yang memiliki potensi yang sangat kecil untuk menjadi radioaktif (bahan berbasis hidrokarbon non logam, misalnya polietilena dan polistirena);

b) bahan yang memiliki potensi untuk dapat diaktifkan pada tingkat rendah tetapi dapat diukur (misalnya stainless steel dan kuningan);

c) bahan yang memiliki potensi untuk dapat diaktifkan ke tingkat yang lebih tinggi (misalnya tantalum) membutuhkan evaluasi rinci.

Bahan yag tidak tercakup dalam Grégoire *et al.* [21] dapat memerlukan evaluasi rinci karena potensinya untuk diaktivasi (misalnya perak dan emas).

A.5.2 Efektivitas mikrobisidal

Tidak ada pedoman

A.5.3 Pengaruh bahan

Tidak ada pedoman

A.5.4 Pertimbangan lingkungan

Prinsip sistem manajemen lingkungan dapat diterapkan pada proses sterilisasi radiasi.
ISO 14001 memberikan spesifikasi sistem manajemen lingkungan. ISO 14040 memberikan pedoman pada perancangan kajian penilaian siklus hidup. Penilaian sebaiknya dilakukan terkait dengan setiap sifat bahan mudah meledak atau mudah terbakar yang akan di iradiasi.

A.6 karakterisasi proses dan peralatan

CATATAN Tujuan dari kegiatan ini adalah untuk menjelaskan peralatan yang digunakan dalam proses sterilisasi dan operasinya.

A.6.1 Tidak ada pedoman

A.6.2 Tidak ada pedoman

A.7 Definisi produk

CATATAN Tujuan definisi produk adalah untuk menjelaskan produk yang akan disterilisasi dan untuk menentukan mutu mikrobiologi sebelum sterilisasi.

A.7.1 Tidak ada pedoman yang dikemukakan

A.7.2 Tidak ada pedoman yang dikemukakan

A.7.3 Tujuannya adalah agar bioburden stabil dan rendah, dengan mempertimbangkan sifat bahan baku, kemasan produk dan prosedur sebelum sterilisasi. Hal ini biasanya dicapai dengan menggunakan sistem manajemen mutu sesuai dengan ISO 13485 mengenai pembuatan alat medis.

A.7.4 Lihat ISO 11137-2:2006 butir 4

A.7.5 Kriteria untuk menilai produk untuk dimasukkan dalam kategori pemrosesan adalah khas untuk sterilisasi radiasi dan belum tentu sesuai untuk digunakan dengan metode sterilisasi lain (misalnya etilen oksida atau panas lembab).

Untuk iradiator gamma atau sinar-X, pemrosesan rutin produk dilakukan dalam fasilitas iradiasi yang biasanya terdiri dari sejumlah besar kontener iradiasi. Pengaruh produk dalam wadah iradiasi di sekitarnya pada dosis ditentukan selama pemetaan dosis KO dan dapat memberikan informasi mengenai produk yang dapat diproses bersama-sama. Biasanya informasi pemetaan dosis ini juga digunakan untuk menilai produk untuk dimasukkan dalam kategori pemrosesan yang dapat digunakan oleh operator irradiator untuk menjadwalkan produk yang akan diproses.

Dua kriteria utama untuk menilai produk untuk dimasukkan dalam kategori pemrosesan untuk iradiator gamma dan sinar-X adalah adanya persyaratan dosis yang mirip (dosis sterilisasi dan dosis maksimum yang dapat diterima) dan karakteristik serapan dosis (misalnya kepadatan dan pola pemuatan). Secara umum, produk dimasukkan dalam kategori pemrosesn didasarkan pada kemampuan untuk memproses produk pada pengaturan waktu yang sama tanpa melanggar batas dosis yang ditentukan untuk produk dalam kategori pemrosesan. Jika pemetaan dosis KO belum dilakukan untuk menentukan rentang produk yang dapat dimasukkan dalam kategori pemrosesan, setiap produk yang akan dimasukkan dalam kategori pemrosesan sebaiknya dipetakan dosisnya.

Pada iradiator berkas elektron, lebih banyak dilakukan pemetaan dosis produk tunggal selama KK daripada iradiator sinar-X atau gamma. Namun, untuk mengurangi jumlah pemetaan dosis yang diperlukan, produk dapat dikelompokkan ke dalam kategori pemrosesan. Pengelompokan produk dalam kategori pemrosesan hanya sesuai jika produk, kemasan dan pola pemuatan produk dalam kontainer iradiasi menghasilkan kemampuan untuk memproses produk pada parameter proses yang sama tanpa melebihi batas dosis yang ditentukan untuk produk dalam kategori pemrosesan. Jumlah, distribusi dan orientasi produk dalam kontainer iradiasi dan kepadatan serta distribusi massa sebaiknya dipertimbangkan.

Modifikasi variabel yang terkait produk yang mempengaruhi dosis pada spesifikasi produk dan pemrosesan dapat mengubah alasan produk dimasukkan dalam satu kategori pemrosesan; jika hal ini terjadi, kategori pemrosesan baru harus ditentukan. Contoh variabel yang terkait produk termasuk:

a) dimensi karton

b) berat karton termasuk produk

c) orientasi produk dalam karton

d) jumlah item produk tiap karton

e) dosis sterilisasi

f) dosis maksimum yang dapat diterima

A.7.6 kaji ulang Berkala atas kategori pemrosesan biasanya dilakukan setiap tahun.

A.8 Definisi proses

CATATAN Tujuan pendefinisian proses adalah untuk menetapkan dosis maksimum yang dapat diterima dan dosis sterilisasi untuk proses sterilisasi yang diterapkan pada produk tertentu(lihat butir 7).

A.8.1 Penetapan dosis maksimum yang dapat diterima

A.8.1.1 Jaminan mutu, keselamatan dan kinerja produk selama masa pakai tertentu sebaiknya dimulai dengan pemilihan bahan yang tepat (lihat AAMI TIR17 [16]). Biasanya, dalam merancang program uji, variasi berikut seharusnya dinilai:

- bahan baku;
- proses manufaktur;
- dosis radiasi
- jenis radiasi
- kondisi penyimpanan setelah iradiasi

Program sebaiknya meliputi penilaian fungsi dan keselamatan, termasuk keselamatan biologis (lihat ISO 10993-1), menggunakan uji yang sesuai dengan kriteria keberterimaan tertentu

Dosis yang diperoleh dari program uji digunakan untuk menentukan dosis maksimum yang dapat diterima pada produk.

Langkah penting selanjutnya dalam program uji adalah mendapatkan bukti pendukung bahwa produk akan memenuhi kriteria keberterimaan selama masa pakai tertentu. Salah satu metode yang dirancang untuk memperoleh informasi yang lebih cepat dibanding pengalaman sebenarnya adalah melalui penyusunan program percepatan penuaan. Efek samping iradiasi pada produk berkembang lebih cepat pada suhu yang lebih tinggi dan anjuran telah dibuat untuk mengaitkan perubahan yang disebabkan panas dengan yang terjadi sebenarnya (lihat AAMI TIR17 [16]). Percepatan penuaan, bagaimanapun, bukan pengganti waktu penuaan sebenarnya.

Lihat ISO 11137-3:2006 butir 6 untuk panduan lebih lanjut tentang aspek dosimetri.

A.8.1.2 pedoman tentang aspek dosimetri dari sterilisasi radiasi diberikan dalam ISO 11137-3

A.8.2 Penentuan dosis sterilisasi

A.8.2.1 Lihat ISO 11137-2
A.8.2.2 Sehubungan dengan butir 8.2.2 a), untuk menetapkan dosis sterilisasi dengan pendekatan ini, hal berikut dapat diterapkan:

1) pengetahuan tentang jumlah dan resistensi mikroorganisme yang membentuk bioburden dapat digunakan dalam menetapkan dosis sterilisasi produk yang memiliki *bioburden* rerata lebih besar dari atau sama dengan 0,1 (lihat ISO 11137-2:2006, Butir 7)

2) pengetahuan tentang resistensi mikroorganisme yang membentuk bioburden yang dapat digunakan dalam penetapan dosis sterilisasi untuk produk yang memiliki tingkat bioburden rerata manapun, (Lihat ISO 11137-2:2006, Butir 8.)

Sehubungan dengan butir 8.2.2 b), metode yang sesuai untuk pembuktian 25 kGy untuk produk yang memiliki biourden rerata kurang dari atau sama dengan 1 000 atau untuk pembenaran 15 kGy untuk produk yang mempunyai bioburden rerata kurang dari atau samadengan 1,5 diberikan dalam ISO 11137-2:2006, Butir 9.

A.8.2.3 Tidak ada pedoman

A.8.3 Penentuan dosis maksimum yang dapat diterima dan dosis sterilisasi.

Tidak ada pedoman

A.8.4 Pergantian dosis maksimum yang dapat diterima, verifikasi atau dosis sterilisasi antar sumber radias
i
A.8.4.1 Pergantian dosis maksimum yang dapat diterima

Penilaian terhadap validitas dosis maksimum yang dapat diterima untuk sumber radiasi selain yang awalnya digunakan untuk penetapan dosis harus mempertimbangkan laju dosis

dan temperatur produk selama iradiasi. Misalnya, semakin tinggi laju dosis, semakin rendah efek samping terhadap produk. Produk yang dikualifikasi pada tingkat dosis rendah (gamma atau sinar-X) biasanya memerlukan kualifikasi minimal untuk memperagakan kompatibilitas bahan pada tingkat dosis yang lebih tinggi (berkas elektron). Sebaliknya, bahan yang dikualifikasi pada tingkat dosis tinggi mungkin memerlukan kualifikasi yang lebih substansial dalam penerapan laju dosis rendah. Jika laju dosis dan temperatur produk sama, transfer antar tipe sumber radiasi yang sama adalah sesuai

A.8.4.2 Pergantian dosis sterilisasi atau dosis verifikasi

A.8.4.2.1 Ada kekhawatiran dalam pergantian antar tipe sumber radiasi dengan besarnya perbedaan laju dosis yang dapat memberikan efek mikrobisidal berbeda. Dengan menunjukkan bahwa efektivitas mikrobisidal tidak terpengaruh oleh perubahan laju dosis, dapat diperoleh data yang diperlukan agar pergantian diijinkan.

A.8.4.2.2 Bukti percobaan menunjukkan bahwa pada saat iradiasi dalam kondisi "kering", efektivitas mikrobisida tidak bergantung pada kondisi operasi sumber; dengan demikian izin diberikan.

Sehubungan dengan butir 8.4.2.2 b), perbedaan laju dosis perlu diperhatikan ketika pergantian tipe sumber radiasi; laju dosis dapat mengubah efektivitas mikrobisida. Perbandingan ini untuk menunjukkan bahwa pergantian tidak mengubah efektivitas mikroba dapat dicapai melalui keberhasilan pelaksanaan percobaan dosis verifikasi (lihat ISO 11137-2) menggunakan sumber radiasi pengganti yang sedang dipertimbangkan.

A.8.4.2.3 Dengan menunjukkan bahwa efektivitas mikrobisidal tidak terpengaruh oleh perubahan laju dosis, dapat diperoleh data yang diperlukan agar pergantian diijinkan. (berulang dari A.8.4.2.1) Bukti percobaan yang tersedia menunjukkan bahwa ketika iradiasi terjadi saat ada cairan, efektivitas mikrobisida dapat dipengaruhi oleh karakteristik operasi dari sumber radiasi; maka izin yang diberikan terbatas. Peragaan tersebut dapat dicapai melalui keberhasilan pelaksanaan percobaan dosis verifikasi menggunakan sumber radiasi pengganti yang sedang dipertimbangkan (lihat ISO 11137-2)

A.9 Validasi

CATATAN 1 Untuk tujuan Standar ini, validasi sedikitnya memiliki tiga unsur utama KI, KO, dan KK.

CATATAN 2 Untuk instalasi utama atau item baru dari peralatan, hal yang biasa dilakukan dimulai dengan menentukan dan mendokumentasikan kebutuhan pengguna. Ketika calon pemasok peralatan telah diidentifikasi, spesifikasi peralatan dan tata letak fasilitas secara formal ditinjau kembali terhadap persyaratan dari pengguna dan setiap perbedaan diselesaikan. Proses ini umumnya disebut Kualifikasi Desain, KD (*Design Qualification, DQ*). Standar ini tidak menentukan persyaratan untuk KD.

A.9.1 Kualifikasi instalasi (KI)

KI dilakukan untuk menunjukkan bahwa peralatan sterilisasi dan item pendukung telah disediakan dan dipasang sesuai dengan spesifikasinya. KI diawali dengan penyusunan dokumentasi yang menguraikan persyaratan disain dan persyaratan instalasi (lihat juga A.9,

CATATAN 2). KI harus didasarkan pada persyaratan tertulis. Konstruksi dan instalasi sebaiknya dinilai terhadap persyaratan ini. Dokumentasi KI harus mencakup gambar dan rincian dari semua bahan konstruksi, dimensi dan toleransi peralatan, layanan pendukung dan pasokan listrik.

KI sebaiknya diselesaikan sebelum melakukan kinerja KO.

Fasilitas radiasi yang dioperasikan sebelum publikasi ISO 11137:1995 mungkin tidak memiliki rekaman modifikasi yang dilakukan irradiator selama instalasi. pembuatan secara retrospektif dari rekaman tersebut tidak diperlukan.

A.9.2 Kualifikasi operasi (KO)

Lihat ISO 11137-3 untuk Aspek dosimetri pada sterilisasi radiasi

A.9.3 Kualifikasi Kinerja (KK)

KK adalah tahap validasi yang menggunakan produk tertentu untuk menunjukkan bahwa peralatan secara konsisten beroperasi sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya untuk menghasilkan dosis dalam rentang dosis yang ditentukan, sehingga memberikan produk yang memenuhi persyaratan yang ditentukan untuk sterilitas.

Lihat ISO 11137-3 untuk aspek dosimetri untuk sterilisasi radiasi.

Sehubungan dengan butir 9.3.2 b), orientasi produk dalam kemasan adalah kritis dalam pemrosesan dengan berkas elektron.

Selain itu, orientasi dapat menjadi kritis dalam pemrosesan gamma dan Sinar-X di mana densitas dapat mempengaruhi distribusi dosis (misalnya wadah cairan atau logam implan pinggul).

Sehubungan dengan butir 9.3.2 c), jika suatu sistem yang digunakan untuk mengamankan produk dalam kontener iradiasi, uraian bahan yang digunakan dan metode pengamanan harus dimasukkan dalam spesifikasi.

A.9.4 Tinjauan ulang dan persetujuan validasi

Kegiatan ini melibatkan pelaksaaan dan pendokumentasian tinjauan data validasi untuk mengkonfirmasi keberterimaan proses sterilisasi dan untuk mengembangkan serta menyetujui spesifikasi proses

A.10 Pemantauan dan kendali rutin

CATATAN tujuan pemantauan dan kendali rutin adalah untuk menunjukkan bahwa proses sterilisasi yang tervalidasi dan terspesifikasi telah dilakukan pada produk.

A.10.1 tidak ada pedoman

A.10.2 ISO 13485 menentukan persyaratan untuk penanganan dan pengawetan produk.

A.10.3 Dalam memisahkan produk, pertimbangan dapat diberikan untuk:

a) pemisahan fisik produk

dan/atau

b) penggunaan sistem kendali persediaan yang handal.

Penggunaan label dan/atau stempel dapat menjadi bagian dari prosedur.

A.10.4 Tidak ada pedoman

A.10.5 Jika produk dapat bergerak dalam kontener iradiasi dan, bila terjadi, mempengaruhi distribusi dosis, maka produk sebaiknya diamankan dan bahan pengemas sebaiknya digunakan untuk mencegah gerakan yang tidak diharapkan selama pemrosesan.

A.10.6. Tinjauan hasil dari pemantauan parameter proses dan dari dosimetri rutin digunakan untuk memastikan bahwa produk telah diproses sesuai dengan spesifikasi. Tinjauan tersebut sebaiknya mencakup, jika berlaku, tindakan yang sebaiknya diambil ketika pengukuran berada di luar batas yang ditentukan.

Untuk pengukuran di luar batas yang ditentukan, suatu prosedur yang menjelaskan tindakan yang harus dilakukan dalam kasus tersebut (misalnya proses ulang, pemeriksaan keandalan pembacaan yang melampaui batas, pembuangan produk, kebutuhan untuk pemrosesan lebih lanjut) sebaiknya didokumentasikan dan diterapkan.

Iradiator berkas elektron berbeda-beda karakteristik dan cara pemantauannya. Kontribusi relatif dari pemantauan parameter operasi dan pemantauan pelaksanaan dosimetri rutin untuk memastikan bahwa dosis sterilisasi telah diberikan ke produk jelas berbeda dari iradiator satu ke iradiator lainnya. Operator iradiator sebaiknya merancang prosedur pemantauan, termasuk pemantauan parameter operasi dan pelaksanaan dosimetri rutin, yang akan memberikan keyakinan bahwa pemrosesan sterilisasi dilakukan dengan benar.

A.10.7 Lihat ISO 11137-3 untuk pedoman aspek dosimetri

A.10.8 Tidak ada pedoman

A.10.9 Tidak ada pedoman

A.10.10 Tinjauan atas hasil pemantauan parameter proses dan dosimetri rutin adalah digunakan untuk memastikan bahwa produk telah diproses sesuai dengan spesifikasi. Tinjauan ulang sebaiknya juga mencakup, jika berlaku, tindakan yang harus diambil jika terjadi interupsi proses.
Penyimpangan dari kondisi operasi normal (seperti kehilangan daya atau gerakan konveyor yang salah) sebaiknya segera memunculkan interupsi proses dan penyimpanan otomatis

sumber secara aman. Alasan dan durasi interupsi proses sebaiknya dicatat, dan prosedur mengenai restart sebaiknya didokumentasikan dan diterapkan.

Dalam hal kegagalan iradiator atau sistem konveyor, prosedur terdokumentasi sebaiknya diikuti untuk memastikan bahwa tindakan selanjutnya dalam menyediakan produk yang telah menerima dosis sterilisasi dan bahwa dosis maksimum yang dapat diterima belum terlampaui.

Untuk interupsi proses yang terjadi sehingga produk tidak mampu mendukung pertumbuhan mikroba, interupsi tanpa menggerakkan produk di irradiator umumnya tidak memerlukan tindakan. Namun demikian, interupsi proses tersebut seharusnya didokumentasikan dan dikaji ulang untuk memastikan bahwa pengukuran dosimetri adalah valid.
Untuk interupsi proses yang terjadi pada produk yang mampu mendukung pertumbuhan mikroba :

- interval waktu maksimal yang dapat dilalui antara selesainya pembuatan dan selesainya pemrosesan sterilisasi dan
- kondisi penyimpanan dan pemindahan yang harus diterapkan selama interval waktu ini dinyatakan dalam spesifikasi proses

Waktu interval dan kondisi yang maksimal dipilih untuk memastikan bahwa kualitas mikrobiologi produk berada pada tingkat yang tidak akan mengganggu sterilitas produk. Jika interupsi terjadi selama proses sterilisasi dan penundaan penyelesaian sterilisasi ini melebihi waktu yang ditentukan, efeknya pada kualitas mikrobiologis produk sebaiknya dipastikan dan tindakan yang tepat diambil.

Hal ini dapat mencakup pembuangan produk.

Jika penyimpangan proses terjadi sehingga dosis kurang dari dosis yang diinginkan, dosis tambahan dapat diberikan untuk produk jika a) kemampuan produk untuk mendukung pertumbuhan mikroba telah dipertimbangkan dan b) dosis dapat diberikan sedemikian rupa untuk memastikan bahwa dosis minimum dapat dicapai dan dosis maksimum yang dapat diterima tidak terlampaui. Lihat ISO 11137-3 untuk panduan lebih lanjut.
Lihat ISO 11137-3 untuk pedoman aspek dosimetri

A.10.11 tidak ada pedoman yang dikemukakan

A.11 Pelepasan produk dari sterilisasi

tidak ada pedoman

A.12 Pemeliharaan efektivitas proses

A.12.1 Menunjukkan efektifitas berkelanjutan

A.12.1.1 Umum

Agar dosis sterilisasi tetap valid, produk harus dimanufaktur di bawah kondisi yang terkendali yang menghasilkan bioburden stabil dalam hal jumlah dan jenis mikroorganisme. Untuk menunjukkan validitas berlanjutan dari dosis sterilisasi, audit dosis sterilisasi dilakukan pada interval waktu yang telah ditentukan.

Interval waktu maksimal tertentu ini telah didasarkan pada:

a) pengalaman yang diperoleh dalam menerapkan metode pengaturan dosis;

b) kebutuhan untuk mendeteksi perubahan dalam proses dan bahan manufaktur, serta kesepakatan atas tingkat keberterimaan risiko yang terkait dengan frekuensi untuk medeteksi perubahan tersebut;

c) potensi perubahan musiman atau variasi lain dalam mutu mikrobiologis bahan atau lingkungan manufaktur;

d) frekuensi yang diterima secara umum dari validasi ulang untuk proses sterilisasi.

A.12.1.2 Frekuensi penentuan bioburden

A.12.1.2.1 Tidak ada pedoman

A.12.1.2.2 Tidak ada pedoman

A.12.1.2.3 Tidak ada pedoman

A.12.1.2.4 Tidak ada pedoman

A.12.1.2.5 Dalam menentukan batas bioburden untuk menunjukkan efektivitas berkelanjutan dosis sterilisasi, batas tersebut sebaiknya ditentukan berdasarkan konsekuensi melebihi batas pada pencapaian persyaratan yang ditetapkan untuk sterilitas. Lihat juga ISO 11737-1 untuk informasi tentang pengaturan batas bioburden untuk tujuan lain.

A.12.1.3. Frekuensi audit dosis sterilisasi

A.12.1.3.1

a) Secara historis, interval waktu tiga bulan telah digunakan untuk mendeteksi variasi musiman di bioburden.
   Produk yang diproduksi di bawah kondisi yang terkendali mungkin tidak menunjukkan variasi bioburden musiman . Jika kendali atas bioburden dalam hal jumlah dan jenis mikroorganisme dapat ditunjukkan bahwa tidak ada variasi musiman, pengurangan frekuensi audit dosis dapat dipertimbangkan. Pertimbangan ini harus meliputi aspek-aspek pemrosesan dan pemantauan yang ditentukan dalam butir 12.1.3. Perlu dicatat bahwa semua aspek harus dipertimbangkan, tetapi tidak semua aspek akan memberikan hasil yang pasti atau memiliki bobot yang sama (yaitu sama pentingnya).
b) Tidak ada pedoman.

A.12.1.3.2 Seiring meningkatnya pengalaman atas produk dan pembuatannya, peningkatan interval waktu antara pelaksanaan audit dosis sterilisasi berlangsung sebagai berikut - pada awalnya interval waktu tiga bulan, kemudian interval waktu enam bulan dan akhirnya interval waktu dua belas bulan.

Perlu dipahami bahwa pengurangan frekuensi pelaksanaan audit dosis sterilisasi menyebabkan pengurangan kemampuan untuk mendeteksi perubahan proses manufaktur, dari waktu ke waktu. Akibatnya, efek dari pengurangan frekuensi tersebut sebaiknya dipertimbangkan sebelum dilanjutkan.

A.12.1.3.3 Tidak ada pedoman

A.12.1.3.4 Tidak ada pedoman

A.12.1.3.5 Tidak ada pedoman

A.12.2 Kalibrasi ulang

Tidak ada pedoman

A.12.3 Pemeliharaan peralatan

Selama meninjau rekaman pemeliharaan, jadwal dan prosedur pemeliharaan sebaiknya direvisi jika diperlukan untuk mempertimbangkan informasi tentang peralatan.

A.12.4 Kualifikasi ulang peralatan

Interval kualifikasi ulang iradiator sebaiknya dipilih untuk memberikan jaminan bahwa iradiator beroperasi secara konsisten sesuai spesifikasi. Untuk iradiator gamma, kualifikasi ulang biasanya dilakukan sehubungan dengan penyegaran sumber. Untuk iradiator berkas elektron dan Sinar-X, Kualifikasi ulang biasanya dilakukan pada siklus tahunan, dengan bagian tertentu dari kualifikasi ulang pada interval waktu yang lebih singkat sepanjang siklus ini. Jika pengukuran kualifikasi ulang menunjukkan bahwa status KI dan/atau KO iradiator telah berubah, maka KK mungkin harus diulang.

A.12.5 Penilaian perubahan

A.12.5.1 Untuk iradiator gamma, contoh KO sebaiknya dilakukan setelah perubahan meliputi:

- penyegaran sumber;
- perubahan geometri dan posisi sumber;
- perubahan konveyor;
- perubahan jalur produk;
- perubahan kontainer iradiasi.

Cakupan dari KO bergantung pada jenis dan derajat perubahan (lihat Tabel A.1). Untuk iradiator berkas elektron, KO harus dilakukan jika ada perubahan pada irradiator, yang dapat berdampak pada kinerja.

Contoh perubahan tersebut meliputi :

- perubahan pada konveyor
- peningkatan dimensi kontener iradiasi yang didesain dengan maksimal;
- perbaikan atau penggantian magnet pemindai;
- perbaikan atau penggantian magnet pembelok;
- perbaikan atau penggantian magnet penyearah berkas;
- perubahan elemen iradiator yang menciptakan efek hamburan

Cakupan dari KO bergantung pada jenis dan luasnya perubahan (lihat Tabel A.2). Sebagai contoh, peningkatan dimensi desain kontainer iradiasi maksimal memerlukan kualifikasi ulang yang lengkap, sedangkan penggantian bagian konveyor hanya memerlukan konfirmasi dari berfungsinya konveyor.

Untuk iradiator Sinar-X, KO sebaiknya dilakukan ketika terjadi perubahan iradiator, yang dapat berpengaruh pada kinerja.

Contoh perubahan tersebut meliputi :

- perubahan konveyor;
- peningkatan dimensi kontener iradiasi yang didesain dengan maksimal;
- perbaikan atau penggantian magnet pemindai;
- perbaikan atau penggantian magnet pembelok;
- perbaikan atau penggantian magnet penyearah berkas;
- perubahan elemen iradiator yang menciptakan efek hamburan;
- perubahan target Sinar-X

Cakupan KO akan bergantung pada tipe dan cakupan perubahan (lihat Tabel A.3).

Sebagai contoh, peningkatan dimensi desain kontener iradiasi maksimal memerlukan kualifikasi ulang yang lengkap, sedangkan penggantian bagian konveyor hanya memerlukan konfirmasi dari berfungsinya konveyor

A.12.5.2 Tidak ada pedoman yang dikemukakan

Tabel A.1 Pedoman kualifikasi perubahan pada iradiator gamma

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Pemetaan dosis iradiator	Jenis pemetaan dosis
Penambahan, pegurangan atau konfigurasi ulang radionuklida	√	√		√	Bahan homogen pada btas desain
Desain ulang kontener iradiasi / pembawa	√	√		√	Bahan homogen sampai batas desain
Pelepasan atau relokasi konveyor atas dalam sel iradiasi	√	√		√	Bahan homogen pada batas desain
Pelepasan atau relokasi unit penghenti didalam jalur produk kritis	√	√		√	Bahan homogen pada batas desain
Pelepasan atau relokasi unit penghenti diluar jalur produk kritis	√	√			
Penggantian kabel sumber	√	√			
Desain ulang sistem kemudi sumber	√			√	Dosis transit
Desain ulang yang mempengaruhi jarak sumber ke produk	√	√		√	Bahan homogen sampai batas desain Dosis transit
Desain ulang sistem rak sumber	√	√		√	Bahan homogen sampai batas desain Dosis transit

Tabel A.1 (Lanjutan)

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan
Perubahan pada jenis pewaktu siklus iradiator	√	√	√		
Perubahan jenis alat pemantau keselamatan radiasi iradiator	√	√	√		
Perubahan pada alat pemantau keselamatan iradiator radiasi	√	√	√ (jika berlaku)		

CATATAN 1 Penambahan radionuklida tanpa konfigurasi ulang geometri sumber mungkin hanya memerlukan studi pemetaan dosis homogen pada bagian tersebut untuk mengkonfirmasi hasil pemodelan matematisatau tujuan modifikasi . Sedangkan penambahan radionuklida dengan perubahan sumber geometri mungkin mensyaratkan semua peta dosis homogen yang diulang di samping beberapa studi pendukung seperti beban terpusat atau beban parsial.

CATATAN 2 Sambil menunggu hasil pengujian operasional (misalnya verifikasi posisi sumber), pemetaan dosis irradiator mungkin diperlukan setelah penggantian kabel sumber.

CATATAN 3 Hasil pemetaan dosis KO dapat menyebabkan pengulangan KK

Tabel A.2 Pedoman kualifikasi perubahan pada iradiator berkas elektron

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan
Kesejajaran mekanik Akselerator	√			√	Keseragaman pemindaian pada arah pemindaian berkas dan kedalaman dosis pada arah jalur berkas
Sistem magnet pengarah atau magnet fokus	√			√	Keseragaman pemindaian pada arah pemindaian berkas dan kedalaman dosis pada arah jalur berkas
Sistem magnet pembelok	√		√	√	Keseragaman pemindaian pada arah pemindaian berkas dan kedalaman dosis pada arah jalur berkas
Sistem pemantau arus berkas	√		√	√	Keseragaman pemindai arah jalur produk
Sistem magnet pemindai	√		√	√	Keseragaman pemindai arah jalur produk

Tabel A.2 (Lanjutan)

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan
Sirkuit kendali dan / atau pemantauan kecepatan konveyor	√		√	√	Keseragaman pemindai pada arah jalur produk Pengujian interupsi proses
Sistem motor belt, dan roda gigi konveyor	√	√			
Catatan Hasil pemetaan dosis KO dapat menyebabkan pengulangan KK					

Tabel A.3 Pedoman kualifikasi perubahan pada iradiator Sinar-X

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan
Kesejajaran mekanik Akselerator	√			√	Keseragaman pemindaian pada arah pemindaian berkas dan kedalaman dosis ada arah jalur berkas
Sistem magnet pengarah atau magnet fokus	√			√	Keseragaman pemindaian ke arah balok pemindaian dan kedalaman dosis dalam arah jalur berkas
Sistem magnet pembelok	√		√	√	Keseragaman pemindaian ke arah balok pemindaian dan kedalaman dosis dalam arah jalur berkas
Sistem pemantau arus berkas	√		√	√	Keseragaman pemindai arah jalur produk
Sistem magnet pemindai	√		√	√	Keseragaman pemindai pada arah pemindai berkas

Tabel A.3 (Lanjutan)

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan
Sirkuit kendali dan / atau pemantau kecepatan konveyor	√		√	√	Keseragaman pemindai pada arah jalur produk Pengujian interupsi proses
Sistem motor, belt dan roda gigi konveyor	√	√			
Desain ulang kontener pembawa/iradiasi	√	√		√	Keseragaman pemindai arah jalur produk Dosis kedalaman pada arah jalur produk
Pengurangan atau relokasi konveyor di dalam sel iradiasi	√	√		√	Keseragaman pemindai pada jalur produk Dosis kedalaman pada arah jalur produk

Tabel A.3 (Lanjutan)

Perubahan iradiator	Kualifikasi Instalasi	Kualifikasi operasi			
	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan	Kalibrasi peralatan	Dokumentasi pengujian instalasi dan peralatan	Pengujian Peralatan
Desain ulang yang mempengaruhi jarak produk ke sumber	√	√		√	Keseragaman pemindai pada arah jalur produk Keseragaman pemindai pada arah pemindai berkas Dosis kedalaman pada arah jalur produk
Perubahan pada jenis alat pemantau keselamatan radiasi iradiator	√	√	√		
Penggantian, desain ulang, atau pensejajaran target Sinar-X	√	√		√	Keseragaman pemindai pada arah jalur produk Keseragaman pemindai arah pemindai berkas Dosis kedalaman pada arah jalur produk
CATATAN Hasil pemetaan dosis KO dapat menyebabkan pengulangan KK					

Bibliografi

[1] ISO 9000:2005, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*
[2] ISO 9001:2000, *Quality management systems — Requirements*
[3] ISO 10993-1:2003, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing*
[4] ISO 11137:1995, *Sterilization of health care products — Requirements for validation and routine control — Radiation sterilization*
[5] ISO 11137-3:2006, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects*
[6] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products — Vocabulary*
[7] ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*
[8] ISO 11607-2, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes*
[9] ISO 14001:2004, *Environmental management systems — Requirements with guidance for use*
[10] ISO 14040:1997, *Environmental management — Life cycle assessment — Principles and framework*
[11] *International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (VIM),* BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 2nd ed., 1993 Geneva (1993)
[12] ISO 22442-1:—1) *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management*
[13] ISO 22442-2:—1)*, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*
[14] ISO 22442-3:—1), *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy TSE agents*
[15] EN 556-1:2001, *Sterilization of Medical Devices — Requirements for medical devices to be designated "STERILE" — Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices*
[16] AAMI TIR17:1997, *Radiation sterilization — Material qualification*
[17] ANSI/AAMI ST67:2003, *Sterilization of Medical Devices — Requirements for Products Labeled "Sterile"*
[18] ANSI/HGB N43.10-2001, *Safe Design and Use of Panoramic, Wet Source Storage Gamma Irradiators (Category IV) and Dry Source Storage Gamma Irradiators (Category II*), Health Physics Society, McLean, VA, 2001
[19] IAEA Safety Series No. 107, *Radiation Safety of Gamma and Electron Irradiation Facilities*, Vienna, 1992
[20] Global Harmonization Task Force (GHTF) — Study Group 1 (SG1), Document N029R16:2005 — *Information Document concerning the definition of the term "Medical Device"*
[21] GRÉGOIRE, O., CLELAND, M.R., MITTENDORFER, J., VANDER DONCKT, M. and MEISSNER, J. *Radiological safety of medical devices sterilized with X-rays at 7.5 MeV*, Radiation Physics and Chemistry 67, Issue 2, June 2003, pp. 149-167